

# Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлен обзор данных литературы, касающихся клинической эффективности и безопасности тофацитиниба (ТОФА) в лечении псориатического артрита (ПсА). Рассмотрен механизм действия ТОФА, который заключается в преимущественно избирательном ингибировании передачи сигналов за счет влияния на активность JAK3 и/или JAK1 — ферментов, обеспечивающих функцию «включения» и «выключения» сигналов, передаваемых цитокинами. Отмечено, что ТОФА прямо или косвенно действует на широкий спектр ряда молекул, играющих важную роль в патогенезе ПсА.

Проанализированы современные данные о клинической эффективности ТОФА в лечении ПсА, полученные в 12-месячном исследовании OPAL Broaden у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на прием синтетических базисных противовоспалительных препаратов и в 6-месячном исследовании OPAL Beyond у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Отмечено, что результаты этих исследований подтвердили эффективность препарата в лечении ПсА не только по данным объективного (врачебного) контроля, но и по субъективным характеристикам выраженности боли, общей оценке активности заболевания, утомляемости, ментальной и физической компонентам опросника качества жизни SF-36.

Сделано заключение о том, что полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА и свидетельствуют о преимуществах ТОФА в лечении пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ .

**Ключевые слова:** псориатический артрит; тофацитиниб; клиническая эффективность; безопасность; фактор некроза опухоли; минимальные клинически значимые улучшения.

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева; [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):112–118.

## Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper reviews of the data available in the literature on the clinical efficacy and safety of tofacitinib (TOFA) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA). It considers the mechanism of action of TOFA, which is mainly in the selective inhibition of signal transmission due to its effect on the activity of JAK3 and/or JAK1, the enzymes that ensure the function of turning on and turning off the signals transmitted by cytokines. TOFA is noted to directly or indirectly act on a wide range of a number of molecules that play an important role in the pathogenesis of PsA.

The paper analyzes the current data on the clinical efficacy of TOFA in treating PsA, which have been obtained in the 12-month OPAL Broaden study including patients with PsA and an inadequate response to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and in the 6-month OPAL Beyond study enrolling those with PsA and an inadequate response to tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors. It is noted that the results of these studies confirmed the efficacy of the drug in treating PsA not only according to the data of objective (medical) monitoring, but also to the subjective characteristics of pain, to the global assessment of disease activity, fatigue, as well as the mental and physical components of the SF-36 quality of life questionnaire.

It is concluded that the current findings allow JAK inhibitors to be recommended as a new pathogenetically sound approach to treating PsA and suggest that TOFA has benefits in managing patients unresponsive to therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors.

**Keywords:** psoriatic arthritis; tofacitinib; clinical efficacy; safety; tumor necrosis factor; minimal clinically significant improvements.

**Contact:** Tatiana Viktorovna Korotaeva; [tatianakorotaeva@googlegmail.com](mailto:tatianakorotaeva@googlegmail.com)

**For reference:** Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):112–118.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с множественными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний [3–5].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные синтетические БПВП, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12/23 и ИЛ17 [4–7]. У большинства пациентов с ПсА наблюдается хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес после начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, что требует коррекции терапии. У некоторых пациентов на фоне применения ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности, это может быть связано с появлением нейтрализующих антител к препарату [2, 5, 6].

В последние годы для лечения ПсА используется также ингибитор Янус-киназ (JAK) тофацитиниб (ТОФА), который по влиянию на основные клинические проявления ПсА сопоставим с ингибитором ФНО $\alpha$  адалимумабом (АДА) [7, 8]. Установлено, что ТОФА, как и ингибиторы ФНО $\alpha$ , ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [9–11].

#### Механизм действия

ТОФА — пероральный селективный ингибитор семейства JAK. Препарат преимущественно ингибирует передачу сигналов избирательно через JAK3 или JAK1 (или через оба фермента), не затрагивая JAK2 [12]. Фармакокинетика и фармакодинамика ТОФА подробно описаны М.Е. Dowty и соавт. [13]. Показано, что около 70% препарата метаболизируется печенью, 30% выводится с мочой. Предполагают, что ТОФА главным образом метаболизируется цитохромом CYP3A4 и в меньшей степени — CYP2C19.

Известно, что иммунный ответ координируется и регулируется растворимыми медиаторами, наиболее известными из которых являются цитокины. Эффект большинства цитокинов опосредован сигнальным путем JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). JAK — группа ферментов, обеспечивающих функцию «включения» и «выключения» сигнала, передаваемого цитокином, эти ферменты рассматриваются в качестве терапевтической мишени при необходимости подавления гиперактивных иммунных реакций [14].

Основное действие ТОФА — ингибирование ферментов JAK1/3, однако в более высоких дозах он может также оказывать определенный эффект на JAK2-опосредованную передачу сигнала, которая играет важную роль в регуляции гемопоэза. Именно низкой активностью ТОФА в отношении JAK2 объясняются меньшие, чем при использовании других ингибиторов JAK, частота и выраженность цитопении [12, 14].

JAK1 и JAK3 также являются важными сигнальными молекулами. Об этом свидетельствует то, что мутации, приводящие к потере функции JAK3, сопровождаются развитием синдрома тяжелого комбинированного иммунодефицита. Таким образом, терапевтической целью ингибиторов JAK является ослабление, но не полная блокада передачи JAK-сигналов. Поставленная задача может быть реализована с помощью обратимого конкурентного ингибитора центра связывания в каталитической области JAK 1/3, такого как ТОФА [15].

Наиболее важными эффектами ингибирования JAK1/3 в отношении цитокинов являются снижение опосредованной интерфероном (ИФН) передачи сигнала, а также активности семейства ИЛ10, в том числе ИЛ22, и всех цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21). При этом ИЛ2, ИЛ4, ИЛ15, ИЛ7 способствуют пролиферации Т-лимфоцитов.

Если CD4+ Т-лимфоциты способны к самостоятельной продукции ИЛ2, то CD8+ Т-лимфоцитам требуется ИЛ2, который секретируют CD4+ Т-лимфоциты. При этом регуляторным Т-лимфоцитам для нормального функционирования также необходим экзогенный ИЛ2. В свою очередь, ИЛ2 вырабатывается преимущественно Т-хелперами, кератиноциты могут продуцировать ИЛ15. Считается, что терапевтический эффект ТОФА в отношении очаговой алопеции достигается главным образом благодаря ингибированию активности CD8+ Т-лимфоцитов, опосредованно повреждающих волосяной фолликул за счет действия ИЛ15 и ИФН $\gamma$  [16]. В этом контексте важнейшую роль играет ИЛ21, поскольку этот цитокин продуцируется преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами и, по-видимому, необходим для реализации устойчивой эффекторной активности CD8+ Т-лимфоцитов [14].

ТОФА действует на все подтипы ИФН, в том числе на клетки иммунной системы, изменяя их противовирусную и цитотоксическую активность, а также продукцию Т-лимфоцитами ИФН $\gamma$ . Кроме того, препарат влияет на выработку широкого спектра тканевых хемокинов, в частности, CXCL10 и CCL2, что, в свою очередь, уменьшает миграцию макрофагов или лимфоцитов в ткани. ТОФА также снижает опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани, что, по-видимому, является следствием подавления активности Т-лимфоцитов и экспрессии RANKL.

ТОФА прямо или косвенно влияет на широкий спектр других молекул, играющих важную роль в развитии псориаза и ПсА, в частности на экспрессию ИЛ23R, изменяя тем самым активность Th17 и ИЛ12, ИЛ23, ИЛ22, ИЛ24, ИЛ19, которые являются ключевыми медиаторами для реализации некоторых специфических проявлений заболевания [17].

Проведен ряд исследований, в которых при изучении культуры клеток кожи, пораженной псориазом, и синовиальной/суставной ткани показана более выраженная активация JAK1- и JAK3-зависимого пути в резидентных клетках, в том числе в синовиальных фибробластах и инфильтрирующих лейкоцитах по сравнению со здоровыми контрольными клетками и образцами крови и тканей [18–20].

По механизму действия ТОФА отчасти напоминает циклоспорин А или метотрексат (МТ), для которых характерен широкий спектр влияния как на иммунные (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) и резидентные клетки (синовиоциты, кератиноциты и остеокласты), так и на медиато-

ры, опосредующие их эффект. В свою очередь, ТОФА действует не только на лимфоциты, но и непосредственно на цитокины, вызывающие характерные для псориаза и ПсА изменения морфологии кожи (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24) и костной ткани.

#### Клиническая эффективность

В двух исследованиях III фазы изучалась клиническая эффективность ТОФА у пациентов с ПсА [7, 10, 21, 22]. В 12-месячном двойном слепом активном плацебо-контролируемом исследовании фазы III OPAL Broaden 422 пациента с активным ПсА и длительностью заболевания от 5 до 7 лет были рандомизированы в группы, получавшие ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день; АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед или плацебо с заслепленным переходом на ТОФА в дозе 5 или 10 мг через 3 мес [7]. В исследование были включены пациенты, у которых ранее наблюдался неудовлетворительный ответ на различные синтетические БПВП и которые никогда не получали ингибиторы ФНО $\alpha$ . Число болезненных и припухших суставов у пациентов во всех группах в среднем составляло от 10 до 13, более чем у половины пациентов отмечались энтезит и дактилит, а тяжесть псориаза была умеренной. У 90% больных во всех лечебных группах и группе плацебо имелись эрозии суставов по данным рентгенографии кистей и стоп и функциональные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Пациенты принимали ТОФА в 95% случаев в комбинации с МТ в среднем в дозе 15,5 мг/нед, меньшее количество пациентов применяли другие БПВП — лефлуномид, сульфасалазин, плаквенил или ГК. До включения в исследование все пациенты были обследованы на наличие туберкулеза. Пациенты с выявленным латентным или активным туберкулезом к участию в исследовании не допускались.

В качестве основного показателя эффективности оценивали число пациентов, у которых через 3 мес после начала лечения было достигнуто 20% улучшение по критериям ACR (ACR20), т. е. снижение не менее чем на 20% от исходного числа болезненных (из 68) и припухших (из 66) суставов, а также 20% улучшение как минимум любых трех дополнительных показателей из следующих: оценка активности заболевания пациентом; боль; оценка активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); уровень СРБ; индекс HAQ-DI.

В качестве дополнительных показателей эффективности учитывались: число больных с 50 и 70% ответом по ACR (ACR50 и ACR70), улучшение по индексу тяжести псориаза (PASI) на 75% (PASI75) по сравнению с исходным уровнем, а также Лидский индекс тяжести дактилита и энтезита, выраженность энтезита по индексу энтезита Канадского консорциума по изучению спондилоартритов (SPARCC), достижение минимальной активности заболевания (МАЗ), динамика DAS28, утомляемость по опроснику FACIT и качества жизни по SF-36 (версия 2). До начала лечения и после 12 мес терапии оценивали способность ТОФА задерживать рентгенологическое прогрессирование по динамике общего модифицированного для ПсА счета Sharp.

Исследование показало, что на фоне применения ТОФА в дозах 5 и 10 мг ответ по ACR20 уже через 3 мес отмечался чаще (50 и 61% соответственно), чем при использовании плацебо (33%). В группе пациентов, получавших АДА, ответ по ACR20 зарегистрирован в 52% случаев. К этому сроку

улучшение по индексу HAQ-DI при использовании ТОФА в дозах 5 мг (-0,35) и 10 мг (-0,40) было более выраженным, чем при назначении плацебо (-0,18). Доля пациентов, достигших PASI75, в группе ТОФА ( $p < 0,001$ ) была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Изменение индекса тяжести дактилита в группе, получавшей ТОФА в дозе 5/10 мг, было значимо выше, чем в группе плацебо, и после 3 мес терапии составило -0,8/-1,5 и -0,4 соответственно. У пациентов, леченных АДА 40 мг, динамика этого параметра составила -1,1. К 12-му месяцу терапии, когда часть пациентов была переведена с плацебо на терапию ТОФА по 5 и 10 мг, динамика энтезита стала более заметна и достигла -1,4/-1,9 соответственно. В группах пациентов, которым проводилась терапия ТОФА по 5 и 10 мг и АДА по 40 мг в течение всего срока наблюдения, к 12-му месяцу тяжесть энтезита уменьшилась еще более значительно (на -1,7/-1,6 и на -1,6 соответственно). Такая же тенденция наблюдалась и при изучении динамики тяжести дактилита к 3-му и 12-му месяцам терапии.

Анализ всех дополнительных показателей эффективности показал, что ТОФА по основным критериям ответа превосходит плацебо. Через 12 мес частота ACR50/ACR70 в группах ТОФА 5/10 мг и АДА была сопоставима (45—48—41 и 23—31—39% соответственно). Одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, энтезитов и дактилитов значимо снизилась утомляемость пациентов, улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36. Через 3 мес МАЗ отмечена у 26% пациентов группы ТОФА 5 и 10 мг и у 25% пациентов группы АДА, после 12 мес наблюдения — соответственно у 34; 40 и 41% больных. МАЗ также зафиксирована у трети пациентов, переключенных с плацебо на терапию ТОФА. После 12 мес рентгенологические данные у 91—98% больных ПсА во всех исследуемых группах соответствовали критериям отсутствия прогрессирования [7]. Результаты этого исследования важны еще и потому, что в нем не проводилось прямых сравнений различных лекарственных средств, тем не менее представлены данные о сопоставимой эффективности ТОФА и наиболее часто применяемого ингибитора ФНО $\alpha$  АДА в отношении всех проявлений ПсА, включая эрозивные изменения суставов.

В 6-месячном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании III фазы OPAL Beyond участвовали 395 пациентов с активным ПсА по критериям CASPAR, которые ранее без эффекта получали по меньшей мере один ингибитор ФНО $\alpha$  [10]. Они были рандомизированы в четыре группы: 132 больных получали ТОФА 5 мг 2 раза в день; 132 пациента — ТОФА 10 мг 2 раза в день; 131 пациент — плацебо в течение 3 мес, которое затем у 66 больных заменяли на ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день, а у 65 больных — на ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день. Пациентам назначали различные БПВП в фиксированной дозе на протяжении всего исследования. Дактилит был отмечен у 48—50% пациентов, энтезит — у 63—75% во всех группах, включая группу плацебо. Среднее число воспаленных суставов, повышение уровня СРБ было сходным с таковыми в исследовании OPAL Broaden. Большинство пациентов (до 77%) принимали ТОФА в комбинации с МТ в средней дозе 14,1 мг/нед. Также у больных отмечались выраженная утомляемость по индексу FACIT и нарушение физического функционирования по SF-36.

При использовании ТОФА в дозах 5 и 10 мг ответ по ACR20 через 3 мес был достигнут у 50 и 47% больных соот-



ответственно по сравнению с 24% пациентов в группе плацебо. При этом улучшение по индексу HAQ-DI было значимо выше, чем в группе плацебо, и составило  $-0,39/-0,35$  и  $-0,14$  соответственно. На фоне непрерывного приема ТОФА 5 и 10 мг в течение 6 мес частота ответа по ACR20 составляла 60 и 49% соответственно и существенно не отличалась от соответствующих показателей, зафиксированных через 3 мес. При этом у пациентов, переведенных с плацебо на ТОФА, после 3 мес терапии наблюдался сходный ответ. Частота ACR50 в группах, получавших ТОФА в дозах 5 мг ( $p=0,003$ ) и 10 мг ( $p=0,007$ ), была статистически значимо выше, чем в группе плацебо, и составила 30; 28 и 15% соответственно. Значимых различий по частоте ACR70 при использовании ТОФА и плацебо не зарегистрировано. Частота ответа PASI75 через 3 мес в группе ТОФА 10 мг составила 43%, тогда как в группах ТОФА 5 мг и плацебо такой ответ не достигнут ( $p<0,001$ ). На фоне терапии значимо уменьшились число воспаленных энтезисов и тяжесть дактилита уже начиная с 3-го месяца терапии. Улучшение этих параметров сохранялось до конца наблюдения. В обеих группах, получавших ТОФА (5 и 10 мг/сут), частота ответа по ACR20 уже ко 2-й неделе терапии была значимо выше, чем в группе плацебо. МАЗ через 3 мес была достигнута у 21% больных группы ТОФА 10 мг, у 23% пациентов группы ТОФА 5 мг и у 15% пациентов группы плацебо [10].

В целом результаты исследования свидетельствовали о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг в течение 3 мес терапии более эффективен, чем плацебо, в отношении снижения активности заболевания у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО $\alpha$ . При этом достоверные различия отмечались по частоте ответа по ACR20 и ACR50, но не ACR70. Число пациентов, достигших ответа по ACR20, в группе ТОФА 10 мг через 3 мес было меньше, чем в группе ТОФА 5 мг, однако у пациентов, получавших препарат по 10 мг, исходно было зарегистрировано большее количество пораженных суставов, чем, возможно, и объясняются эти различия.

Дополнительный анализ изменения таких композитных индексов активности ПсА, как PASDAS, DAPSA и CPDAI, продемонстрировал значимое улучшение на 3-м месяце терапии ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки. Так, в OPAL Broaden медиана уменьшения PASDAS составила  $-2,0$  [0,14; 1,73],  $-2,4$  [0,14; 2,4]; DAPSA  $-20,2$  [1,72; 0,9],  $-24,4$  [1,73; 1,23] и CPDAI  $-2,9$  [0,34; 1,03],  $-2,2$  [0,36; 1,53]; в OPAL Beyond – PASDAS  $-1,9$  [0,14; 1,53],  $-2,1$  [0,14; 1,84]; DAPSA  $-22,5$  [1,67; 0,81],  $-21,0$  [1,70; 0,84] и CPDAI  $-3,3$  [0,31; 1,41],  $-3,4$  [0,31; 1,45] соответственно. Наиболее выраженные статистически значимые изменения ( $p<0,05$ ) к 3-му месяцу терапии по сравнению с исходным уровнем были отмечены при обеих схемах лечения ТОФА по сравнению с плацебо для всех показателей эффективности, за исключением CPDAI при приеме ТОФА 5 мг 2 раза в сутки в OPAL Broaden. Выраженность эффекта существенно увеличилась с 3-го по 6-й месяц лечения. Средние изменения выраженности боли, оценки активности заболевания по мнению врача и пациента, выраженность утомляемости и функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем при любой схеме лечения были выше у пациентов, достигших МАЗ, по сравнению с пациентами, имевшими более высокую активность [21, 22].

В целом в исследованиях III фазы OPAL Broaden и OPAL Beyond у пациентов с активным ПсА, получавших

ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки, было выявлено улучшение состояния по оцениваемым комбинированным показателям эффективности по сравнению с плацебо в течение 3-месячного плацебо-контролируемого периода. Эти позитивные изменения сохранялись до 6-го месяца в OPAL Beyond и до 12-го месяца в OPAL Broaden. При этом АДА по аналогичным показателям характеризовался сравнимой с ТОФА эффективностью в OPAL Broaden.

В OPAL Broaden и OPAL Beyond участвовали две разные группы пациентов с ПсА: с недостаточным ответом на синтетические БПВП без опыта применения ингибиторов ФНО $\alpha$  и с неэффективностью как минимум одного ингибитора ФНО $\alpha$ . Показано, что в обоих исследованиях ответ на терапию ТОФА в двух дозах по основным критериям эффективности был в целом сходным, хотя в количественном выражении, в частности, по частоте ответа по ACR 20/50/70, он оказался несколько выше в OPAL Broaden по сравнению с OPAL Beyond. Это свидетельствует о том, что ТОФА может эффективно применяться как у пациентов с активным ПсА, не леченных ранее ГИБП, так и у больных с недостаточным ответом на фоне терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ . Полученные данные согласуются с результатами изучения других таргетных препаратов, используемых для лечения ПсА [23, 24].

Активность ПсА по композитному индексу PASDAS в OPAL Broaden была сопоставима со значениями, установленными ранее в аналогичной популяции больных [25], однако, как и уровни PASDAS у больных, включенных в OPAL Beyond, этот показатель был несколько выше по сравнению с тем, о котором сообщали L.C. Coates и соавт. [26] и F. Salaffi и соавт. [27].

В соответствии с проведенными ранее исследованиями по проекту GRACE, которые инициировала Группа по изучению псориаза и псориатического артрита, значение 5,3 комбинированного индекса активности ПсА PASDAS соответствует высокой активности болезни [28]. Таким образом, у больных включенных как в OPAL Broaden, так и в OPAL Beyond, данный параметр соответствовал высокой активности ПсА: 5,92 и 6,43 соответственно. В исследовании GRACE было установлено, что хороший ответ на лечение соотносится со значением PASDAS, не превышающим 3,2, при одновременном его снижении как минимум на 1,6 от исходного уровня [29]. В OPAL Broaden такая динамика на 12-м месяце терапии отмечалась у 44,2 и 47,5% пациентов, получавших ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно, а в OPAL Beyond – на 6-м месяце у 28,5 и 28,9%. Подобная динамика зафиксирована и в группе пациентов, которым проводилась терапия АДА. В целом данный анализ подтвердил как эффективность ТОФА в двух дозах по сравнению с плацебо, так и сходные результаты лечения АДА. Следует отметить, что PASDAS  $\leq 3,2$  рассматривается как признак низкой, а PASDAS  $\leq 1,9$  – очень низкой активности заболевания [29]. Снижение PASDAS до 3,05 было отмечено только в OPAL Broaden к 12-му месяцу терапии ТОФА по 10 мг 2 раза в сутки. Подобные субанализы результатов опубликованных известных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) важны для разработки и тестирования новых композитных индексов, которые максимально учитывают клиническую гетерогенность ПсА и параметры, связанные с функциональными возможностями пациентов.

В исследованиях OPAL Beyond и OPAL Broaden было изучено влияние ТОФА на параметры субъективной оценки пациента (ПСОП), например выраженность боли, общую оценку активности заболевания, усталость, физическую и ментальную составляющие опросников качества жизни [30]. В настоящее время используется понятие «минимальные клинически значимые улучшения» (МКЗУ) для оценки эффективности терапии пациентами [31]. Оценка улучшений, равных или превышающих МКЗУ, помогает интерпретировать клиническое значение изменений для пациентов и врачей, а изучение динамики этих показателей позволят оценить эффективность лечения с позиции пациентов [32].

В упомянутых выше исследованиях было выявлено статистически значимое улучшение состояния пациентов с ПсА в ходе лечения, при этом динамика общего счета по опроснику FACIT была значимой только в OPAL Broaden. Улучшение характеристик качества жизни пациентов по шкалам интенсивности боли и физического функционирования SF-36 было зарегистрировано для обоих режимов приема ТОФА и в OPAL Beyond, и в OPAL Broaden. В то же время значения шкал ментального функционирования, связанного с физическим состоянием, социального функционирования и общего состояния здоровья статистически значимо отличались от аналогичных показателей в группе пациентов, принимавших плацебо, только в OPAL Beyond, а различия по шкале общего состояния здоровья были значимы только в OPAL Broaden.

В целом у пациентов с активным ПсА, резистентных к применению ингибиторов ФНО $\alpha$ , получавших ТОФА, уже к 3-му месяцу лечения отмечалось клинически значимое улучшение параметров, связанных с субъективной оценкой больным своего состояния, особенно боли и утомляемости, по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо. Выявленные позитивные изменения сохранялись в течение 6 мес терапии в OPAL Beyond и в течение 12 мес в OPAL Broaden.

#### Безопасность и переносимость терапии

В исследовании OPAL Broaden в течение 3 мес лечения частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения ТОФА в дозе 10 мг составила 45%, в дозе 5 мг — 39%, при использовании АДА — 46% и была выше, чем в группе плацебо (35%). Наиболее часто встречались назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Полученные данные сопоставимы с результатами оценки безопасности в OPAL Beyond, в котором на фоне применения ТОФА в дозе 10 мг отмечалась более высокая частота НЯ и самостоятельной отмены препарата [14].

Опоясывающий лишай был зарегистрирован у 3 пациентов в OPAL Beyond (1 из них получал 5 мг и 2 — 10 мг ТОФА) и у 4 в OPAL Broaden (2 из них принимали 5 мг и 2 — 10 мг ТОФА).

В течение 6 мес в OPAL Beyond наблюдалось 4 эпизода тяжелых инфекционных осложнений в группах больных, получавших ТОФА (по 1 случаю пневмонии и орального кандидоза у пациентов, принимавших 5 мг ТОФА, а также по 1 случаю двустороннего пиелонефрита и паротита при использовании 10 мг ТОФА). В OPAL Broaden выявлено 3 эпизода тяжелых инфекционных осложнений в течение 12 мес (грипп, острый аппендицит и пневмония) в группе ТОФА и 1 эпизод тяжелой инфекции в группе АДА (простой герпес и стрепто-

кокковая пиодермия). В обоих исследованиях не было тяжелых инфекционных осложнений в группах плацебо [14].

В OPAL Beyond ни у кого из пациентов не отмечено развития злокачественных новообразований. В OPAL Broaden в течение 12 мес у пациентов, которые получали ТОФА, зарегистрировано 4 случая развития новообразований: в 1 наблюдении выявлена переходноклеточная карцинома мочевого пузыря в 1-й день исследования, в 1 — сквамозная карцинома вульвы на 11-й день, в 1 — инвазивный протоковый рак молочной железы на 232-й день и в 1 — базально-клеточная карцинома на 103-й день.

В OPAL Beyond было 2 тяжелых сердечно-сосудистых события (инфаркт миокарда на фоне лечения 5 мг ТОФА и ишемический инсульт на фоне приема 10 мг ТОФА). В рамках OPAL Broaden была зарегистрирована 1 смерть от остановки сердца у пациента, переведенного на 3-м месяце исследования с плацебо на ТОФА в дозе 5 мг (через 1 мес после назначения ТОФА).

В ходе терапии ТОФА в исследованиях OPAL отмечались изменения липидного профиля крови, однако дополнительного повышения концентрации липидов в течение 3 мес не наблюдалось. В OPAL Beyond у 1 пациента, получавшего в непрерывном режиме 10 мг ТОФА, выявлено снижение количества нейтрофилов  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ , в связи с чем он был исключен из исследования. В OPAL Broaden у 1 пациента отмечено более выраженное снижение количества нейтрофилов на фоне лечения в течение 3 мес по сравнению с плацебо, при этом лимфопения ( $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или нейтропения ( $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) не зарегистрировано. В OPAL Beyond повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы наблюдалось у 30 и 32% больных соответственно на фоне непрерывного приема ТОФА. Повышение уровня ферментов ( $\geq 3$  верхних границ нормы) в этом исследовании выявлено у 6 пациентов. Лекарственного повреждения печени у больных не зафиксировано. Повышение уровня активности печеночных ферментов отмечалось также у больных, включенных в OPAL Broaden [14].

#### Заключение

Полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о преимуществах применения ТОФА в лечении пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ . До назначения ТОФА следует провести скрининг на туберкулез и другие активные инфекционные процессы, как это принято для ГИБП.

Эффективность и безопасность приема ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки продемонстрированы в 12-месячном исследовании OPAL Broaden у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на прием синтетических БПВП и в 6-месячном исследовании OPAL Beyond у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО $\alpha$ . Анализ результатов обоих исследований свидетельствовал об эффективности препарата в лечении ПсА не только по данным объективного (врачебного) контроля, но и по ПСОП, в частности по выраженности боли, общей оценке активности заболевания, утомляемости, ментальной и физической компонентам опросника качества жизни SF-36. Подтверждено, что лечение ТОФА позволяет достичь практически нормальных уровней

## ОБЗОРЫ

ряда этих показателей, что согласуется с результатами других исследований, в которых проводилась оценка состояния больных ПсА по данным параметрам [33, 34].

В настоящее время пероральные таблетированные формы ТОФА препараты Яквикус® 5 мг и Яквикус® XR 10 мг одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and

Drug Administration, FDA) для лечения активного ревматоидного артрита и ПсА средней и тяжелой степени. В Российской Федерации ТОФА 5 мг одобрен для лечения пациентов с бляшечным псориазом и ПсА с неэффективностью терапии синтетическими БПВП. Применение ТОФА в клинической практике, несомненно, расширит возможности терапии этой категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 7; 17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
- Коротаяева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17-А секукинама при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2): 151-8. [Korotayeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. The use of an inhibitor of interleukin-17-A secukinumab in psoriatic arthritis. A subanalysis of Russian population of international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(2):151-8.] doi: 10.14412/1995-4484-2017-151-158.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015 Dec 19;386(10012): 2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5. Epub 2015 Oct 1.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- $\alpha$  blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Jan;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19; 377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
- Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015 Oct;173(4):949-61. doi: 10.1111/bjd.14018.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun; 73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655. Epub 2014 Jan 30.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16): 1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
- Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
- Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/ JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010 Aug 11;7:41. doi: 10.1186/1476-9255-7-41.
- Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus Kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014 Apr;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940. Epub 2014 Jan 24.
- Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Sep;14(9):719-730. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
- Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus Kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2):318-28. Epub 2016 Mar 10.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014 Sep;20(9):1043-9. doi: 10.1038/nm.3645. Epub 2014 Aug 17.
- Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1079-1090. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318.
- Fiocco U, Accordi B, Martini V, et al. JAK/STAT/PKCdelta molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res.* 2014 Jan;58(1):61-9. doi: 10.1007/s12026-013-8481-0.
- Alves de Medeiros AK, Speckaert R, Desmet E, et al. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One.* 2016 Oct 6;11(10): e0164080. doi: 10.1371/journal.pone.0164080. eCollection 2016.
- Gao W, McGarry T, Orr C, et al. Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):311-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207201. Epub 2015 Sep 9.
- Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
- Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1): e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1713-7. doi: 10.3899/jrheum.160275. Epub 2016 Jun 15.
- Chatzidionysiou K, Kristensen LE, Eriksson J, et al. Effectiveness and survival-on-drug of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis in clinical practice: results from the national Swedish register. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):431-7. doi: 10.3109/03009742.2015.1026840. Epub 2015 Jun 18.
- Helliwell PS, Kavanaugh A. Comparison of composite measures of disease activity in

## О Б З О Р Ы

- psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):749-56. doi: 10.1002/acr.22204.
26. Coates LC, Mahmood F, Emery P, et al. The dynamics of response as measured by multiple composite outcome tools in the TIGHT Control of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1688-1692. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211137. Epub 2017 Jun 12.
27. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, et al. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528105. doi: 10.1155/2014/528105. Epub 2014 May 20.
28. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):986-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201341. Epub 2012 Jul 13.
29. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1212-7. doi: 10.3899/jrheum.140172.
30. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, et al. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1085-92. doi: 10.1002/acr.22256.
31. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, et al. Looking for important change/differences in studies of responsiveness. OMERACT MCID Working Group. Outcome measures in rheumatology. Minimal clinically important difference. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):400-5.
32. Biswas A. Number needed to treat. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2017;3:106-8.
33. McInnes IB, Mease PJ, Schett G, et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jun 7;20(1):113. doi: 10.1186/s13075-018-1610-3.
34. Strand V, Schett G, Hu C, et al. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1158-65. doi: 10.3899/jrheum.121200. Epub 2013 Apr 15.

Поступила 1.04.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.